

직장에 발생한 위장관 간질종양 7예

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실, ³종양내과, ²국립암센터

백승혁 · 김남규 · 이중호 · 이강영 · 손승국 · 조장환 · 김호근¹ · 표홍렬² · 라선영³ · 정현철³

Gastrointestinal Stromal Tumor of Rectum: A Reoprt of 7 Cases

Seung Hyuk Baik, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Chung Ho Lee, M.D., Kang Young Lee, M.D., Seung Kook Sohn, M.D., Chang Hwan Cho, M.D., Ho Geun Kim, M.D.¹, Hong Ryull Pyo, M.D.², Sun Young Rha, M.D.³ and Hyun Chul Chung, M.D.³

Purpose: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare. The aim of this study is to investigate and describe the clinicopathologic characteristics of rectal GISTs.

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of seven patients who underwent surgery for GIST of the rectum from 1998 to 2003.

Results: Male and female patients were two and five respectively. The mean age was 55 years (range, 41~72 years) at the time of diagnosis. The median follow-up period was 23 months (range, 7~75 months). The chief complaints were hematochezia, constipation and anal pain. Curative resections were done in all cases. Abdominoperineal resection was done in five cases and transanal excision was done in one case. In one case, Hartmann's operation with prostatectomy was done. The mean size of tumor was 6.6 cm (1~12 cm). The pathologic feature of all cases were spindle cell type. The mitotic count shown ≥ 5 in 50 high power field was identified in four cases and that shown ≤ 5 in 50 high power field in three cases. Adjuvant radiation therapy was done in four cases. Two local recurrences occurred on 54 month and 23 month later after surgery, respectively.

Conclusion: In cases of GIST of the rectum, the common symptom was same as other rectal tumors. Immunohistochemical staining of c-kit is helpful for differential diagnosis.

Curative surgical resection should be done for treatment. (J Korean Surg Soc 2005;68:117-122)

Key Words: GIST, rectum, Clinicopathologic characteristics, Submucosal tumor

중심 단어: GIST, 직장, 임상병리학적 특성, 점막하 종양

Departments of Surgery, ¹Pathology and ³Medical Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²National Cancer Center, Proton Therapy Center, Ilsan, Korea

서론

GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor)는 1983년 Mazur와 clock에 의해 방추세포와 유상피세포로 구성된 비상피세포 종양군이라고 처음으로 기술되었다.(1)

GIST는 식도에서부터 항문까지 전 장에 걸친 위장관과 장간막에서 발생하는 대표적인 간질성 종양으로서 최근까지 그 기원이나 분화, 명칭, 예후에 있어 아직 논란이 많다. 그러나 위장관의 근육층로부터 기원하는 경우가 많으며 (2-5) 대부분의 경우 조직학적으로 평활근세포를 함유하며, 많은 경우에 있어서 면역형광검사상 CD117 (c-kit protooncogene) 발현하는 경우가 많다.(6,7)

주 증상은 특이적이지 않아 발생 위치, 크기, 종괴의 성장 형태에 따라 다르게 나타나며,(8) 이 때문에 상부 위장관에 발생하는 경우 종괴 자체로 인한 증상을 호소하는 반면, 하부 위장관에 발생하는 경우는 대부분 변비를 호소하는 것으로 알려져 있다.(9)

GIST 호발부위는 연구마다 차이는 있지만, 대부분의 경우 위(60~70%)와 소장(25~35%)에 발생하는 경우가 많으며, 대장과 직장(5%), 식도(<2%)에 발생하는 경우는 극히 드문 것으로 알려져 있다.(10) 전체 직장에 발생하는 종양 중 0.1%만이 GIST이며, 직장에 발생한 GIST는 매년 일백만 명당 0.45명의 빈도로 보고되었다.(11)

본 연구는 이처럼 발생 빈도가 극히 적은 직장에 발생한 GIST의 임상병리학적 특징을 분석하여 그 치료에 따른 임상 경과를 살펴보고자 하였다.

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5540, Fax: 02-313-8289
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2004년 8월 28일, 게재승인일 : 2004년 12월 6일
본 논문의 요지는 2004년 외과학회 춘계 학술대회에서 구연하였음.
본 논문은 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: 02-PJ1-PG10-20802-0011).

방 법

1998년 2월부터 2003년 11월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원하여 직장종양 진단 하에 수술 받은 환자 중, 조직검사 결과상 GIST로 확인된 7예를 대상으로 하였으며, 환자의 의무 기록지를 이용하여 후향적 방법으로 대상환자의 나이, 성별, 주소, 처음 내원 시 주 증상, 종양의 크기와 위치, 수술 방법, 추적 관찰 기간, 재발과 사망여부 등을 조사하였다. 종양의 위치는 전 예에서 직장경으로 측정되었다.

GIST의 진단은 병리 조직검사에 의해 이루어졌다. GIST의 진단에 면역조직화학 염색법이 이용되기 시작한 후 2예에서 c-kit에 대한 염색이 이루어졌으며 1예에서 국소 재발한 조직에서 c-kit에 대한 염색이 이루어졌다. 종양의 병리학적 특성은 수술 후 얻어진 병리 결과와 조직 슬라이드를 바탕으로 종양의 크기, 세포유형, 세포 밀집도, 유사 분열의 수 등을 조사하였고 유사 분열의 수는 50개의 400배 시야당 관찰되는 유사 분열의 수를 50 HPF (high power field) 당 평균 유사분열 수로 정산하였다.

근치적 절제술은 수술 시 남아 있는 종양의 증거 없이 모든 종양의 절제가 가능하였던 경우로 정의하였으며, 고식적 수술은 종양의 전이나 복막 파종, 그리고 종양의 주요 혈관 침윤이나 주요 장기 침윤에 의한 종양의 완전 절제가 불가능하였던 경우로 정의하였다. 종양의 재발은 병리 조직학적으로 원발성 종양의 재발이 확인되거나 방사선학적으로 명백한 재발의 증거가 있는 경우로 정의하였다.

결 과

1) 환자의 특성

전체 7명의 환자 중 남자는 2명이었고 여자는 5명이었다. 진단당시 평균 연령은 55세(41~72세)였다. 내원 당시 호소한 증상으로는 변비 2예(28.5%)와 출혈(hematochezia) 3예, 항문 통증 2예 이외 복부 통증 1예, 항문 종괴 1예, 흑색변 1예, 복부 불편감 1예 등이었다. 이중 변비와 출혈이 동반되었던 경우가 1예이었고 항문 통증과 출혈이 동반되었던 경우가 1예, 흑색변과 항문 종괴가 동반되어 있었던 경우가 1예이었다. 1예에서 25년 전 진단받은 갑상선 암으로 갑상선 절제술을 시행받고 재발없이 추적 관찰 중인 경우가 있었으며, 그 외의 환자에서 특이한 과거력은 없었다.

직장경으로 측정된 종양의 위치는 하직장인 경우가 4예였으며 중직장인 경우가 1예, 상직장인 경우가 2예 있었다.

추적 관찰 기간의 중앙값은 23개월(범위, 7~75개월)이었다(Table 1).

2) 수술 및 병리 소견

수술은 7예 모두에서 근치적 절제가 시행되었으며 자궁근종이 동반된 2예에서는 복회음 절제술 후 전자궁 적출술과 양측 난관난소 절제술을 시행하였다. 복회음 절제술만을 시행한 경우는 3예였다. 1예에서는 수술 전 MRI 검사상 전립선 침윤이 의심되어 전립선 절제술과 Hartmann's 수술이 시행되었다. 1예에서는 경항문 종양 절제술을 시행하였다.

종양의 평균크기는 6.6 ± 3.6 cm (범위, 1~12 cm)이었으며 5 cm 미만인 경우는 2예, 5 cm 이상인 경우는 5예였다. 전립선 절제술을 병행하여 시행하였던 경우에서는 병리 소견상 전립선에 종양의 침윤은 발견되지 않았고 원발 종양의 크기는 12 cm였다. 부분적으로 괴사를 동반하였고 2-3 mitoses/50 HPF를 보였으며 절단면에서 종양 자체는 직장 점막에 덮혀 있었고 그 사이에 직장근육이 존재하였다. 7예 모두에서 방추형 세포형태가 관찰되었으며 4예에서 원발 종양 조직에 대한 c-kit 면역염색을 시행하였는데 모두 양성 이었고 1998년 2월 진단되어 2002년 8월 재발된 1예에서 재발된 조직에 c-kit 면역염색의 결과가 양성이었다. Fig. 1과 Fig. 2는 54세 여자환자의 MRI소견과 조직병리소견이다.

림프절 절제술은 7예 중 복회음 절제술이 시행된 5예에서 시행되었는데 전이된 림프절은 관찰되지 않았다. 50개의 400배 고배율 시야 당 유사분열 당 5개 이상인 경우가 4예였고 5개 미만인 경우가 3예였다(Table 2).

3) 병합치료와 재발여부

수술 후 4예에서 방사선치료를 받았다. 3에서 4,500 cGy를 총 25회에 나누어 방사선을 조사 받았고 1예에서는 5,400 cGy를 조사 받았다. 경항문 종양 절제술을 시행 받은 1예와 복회음 절제술을 시행 받은 1예에서 수술 후 보조 치료를

Table 1. Patient's characteristics (n=7)

Male/Female	2/5
Mean age (years)	55 (range, 41~72)
Median follow up period (months)	23 (range, 7~75)
Clinical manifestation (n)	
Constipation	2
Hematochezia	3
Anal pain	2
Abdominal pain	1
Abdominal discomfort	1
Anal mass	1
location of tumor (n)	
Lower rectum	4
Mid rectum	1
Upper rectum	2

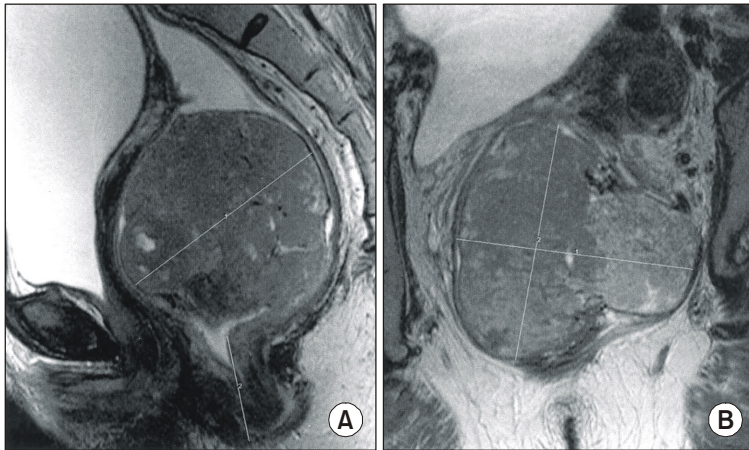


Fig. 1. MRI finding in a 54-years old female shows well circumscribed homogeneous stromal tumor. The large fungating tumor is observed intraluminally and the size of tumor is about 8 cm and location of tumor is about 4 cm above the anal verge. Gross evidence of perirectal tumor extension and visible pelvic, perirectal lymph node enlargement are not observed.

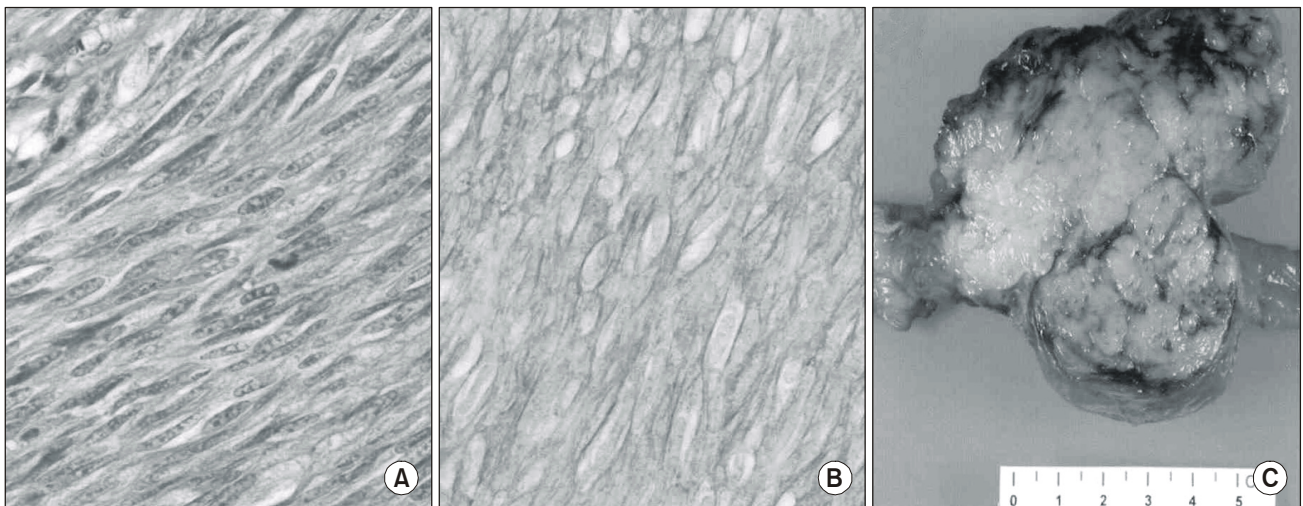


Fig. 2. (A) Stromal tumor, spindle cell type, large sized, presence of mitosis (5/50 HPF, H&E stain, $\times 400$). (B) Immunohistochemistry shows that the tumor are positive for CD 117 stain (immunohistochemical stain. $\times 400$). (C) Macroscopic cross-section reveals pale yellow, tan, solid surface with bulging out appearance.

Table 2. Name of operation and pathologic results

Case	Age/sex	Name of operation	Tumor size (cm)	Mitotic count (/50 HPF [†])	Cell type	c-kit
1	60/M	Hartmann's operation Proctectomy	12×10	2~3	Spindle cell	Positive
2	45/F	Abdominoperineal resection TAH*	9×9	>5	Spindle cell	Positive
3	41/F	Abdominoperineal resection	1×1	>5	Spindle cell	Unknown
4	46/F	Transcoccygeal excision	4×3	2~3	Spindle cell	Unknown
5	68/F	Abdominoperineal resection	6×3.5	>5	Spindle cell	Positive
6	72/M	Abdominoperineal resection	6×3.5	<5	Spindle cell	Positive
7	54/F	Abdominoperineal resection TAH*	8.5×7.5	5	Spindle cell	Positive

*TAH = total abdominal hysterectomy; [†] HPF = high power field.

하지 않았으며 가장 최근에 진단된 1예에서는 imatinib (Glivec)으로 항암치료를 받았다.

재발은 모두 국소 재발이었으며 2예에서 있었다. 재발한 1예는 수술 후 54개월에 재발하였으며 Hartmann 수술과 수술 후 방사선 치료를 받았으나 진단시 종양의 크기가 12 cm 였던 경우였다. 직장예 국소 재발하여 경향문 절제술 후 imatinib으로 항암 치료하고 외래 추적 관찰 중이다. 다른 경우는 수술 후 23개월에 재발한 경우로서 진단 시 종양의 크기는 6 cm이었으며 수술 후 방사선 치료 없이 복회음 절제술만을 시행했던 경우였다. 천골 전방에 국소 재발하여 종양 절제술 후 imatinib으로 치료 후 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

위장관에 발생하는 간질종양은 비교적 드문 질환이다. 간질종양은 위장관의 어디에도 발생할 수 있는 것으로서 Miettinen 등(10)은 위에 60%에서 70%, 소장예 25%에서 35%, 대장과 직장예는 5%, 식도예는 2% 미만으로 보고하고 있고, Minsky 등(12)은 5%에서 식도, 50%에서 위, 30%에서 소장, 15%에서 대장과 직장에 발생하는 것으로 보고하였다. 성별에 따른 발생 빈도는 연구마다 차이가 있으나, 공통적으로 40세 이상에서 많이 나타나며 주로 40세에서 60세 사이에 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있다.(5) 본 연구에서는 전체 7예 중 남자가 2예, 여자가 5예가 있었으며, 진단 당시 이들의 평균 나이는 55세(41~72세)로서 비슷한 결과를 나타내었다.

위장관 간질 종양은 병리 소견, 진단과 명칭 예후에 있어 많은 논란이 있어왔다. 최근의 연구에 의하면 GIST는 평활근종(leiomyoma)이나 평활근육종(leiomyosarcoma) 등의 평활근 종양이나 schwannoma와는 면역화학 염색이나 분자 생물학적 구조에서 차이가 있음이 보고되고 있으며 GIST는 일반적 전구세포인 Cajal 간질세포(an intestinal pacemaker cell)로부터 기원한 위장관 간엽 종양이거나 Cajal 간질세포나 평활근세포로 분화되는 원시 간세포(stem cell)로부터 기원하는 것으로 받아들여지고 있다.(6) 최근엔 GIST는 c-kit (CD117) 양성을 나타내는 spindle cell이나 epithelioid cell로 구성된 위장관 간엽종양(mesenchymal tumor)으로 정의되고 있다.(5-7) 세포학적으로 위와 같이 방추형 세포(spindle cell type)와 상피형 세포(epithelioid cell type)로 분류되며 세포 형태에 따른 생존율의 차이는 없는 것으로 보고되고 있다.(13,14) CD 117 (c-kit proto-oncogene protein product) 단백질은 tyrosine kinase growth factor receptor로서 GIST의 가장 중요한 면역조직화학 검사상 나타나는 표지자이다.(6)

GIST의 증상과 징후는 특이적이지 않으며 종양의 침윤 범위, 위치, 성장 양상에 의해 영향을 받는다.(15) 상부 위장관에 종양이 있는 환자는 상복부에 종괴를 호소하지만 하

Table 3. Prognosis of primary gastrointestinal stromal tumor

Risk	Size (cm)	Mitotic count (per 50 HPF*)
Very low risk	<2	<5
Low risk	2~5	<5
Intermediate risk	<5	6~10
	5~10	<5
High risk	>5	>5
	>10	>any mitotic rate
	any tumor	>10

*HPF = high-power field.

부 위장관에 GIST가 있는 경우는 변비를 주로 호소한다. 본 연구에서도 7예 중에 변비를 호소한 경우가 2예가 관찰되었다. GIST는 상당한 크기로 커질 수 있으며 종양 중심부위에 괴사가 발생하여 출혈이나 천공이 발생할 수 있다. 장벽으로 침윤하는 양상이라면 종양의 크기가 작더라도 출혈이 발생할 수 있다.

이 종양의 예후에 관한 인자로는 종양의 주의 조직 침윤 여부, 전이여부, 근치적 절제술 유무 등의 임상소견과 종양의 크기, 출혈, 괴사, 세포 밀집도, 핵의 이형성, 분열 양상 등의 악성도를 나타내는 병리학적 소견이다. 이러한 여러 임상 병리적 인자 중에서 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우, 분열지수가 5/50 HPF 이상인 경우, 그리고 종양 내 괴사 소견이 있을 때 악성도가 높은 것으로 보고되었다.(16-18) 또한 하 등(19)은 이외에도 환자의 연령이 50세 이하일 때 유의하게 낮은 생존율을 보인다고 하였다. Fletcher 등(20)은 종양의 크기와 유사분열 수를 이용하여 GIST의 예후를 4개의 군으로 나누었다(Table 3). GIST의 5년 생존률은 28~35%이며 완전 절제가 이루어진 경우는 54~65%로 증가한다.(21,22) 이와 같은 GIST의 치료 원칙은 육안적으로 종양의 완전한 절제이다.(22,23) 완전 절제가 이루어진 GIST 환자에서 주된 사망원인은 국소 재발보다는 원격 전이이며 주로 간전이 발생한다.(24) 간전이 발생하여 간절제술을 시행받은 환자 중에서 5년 이상 생존한 경우는 없었다.(25)

GIST에 대한 항암치료는 효과적이지 않은 것으로 보고되고 있다.(26) 직장에 발생한 GIST에 대한 항암 효과에 대해서 몇몇 논란이 있지만 최근 tyrosine kinase activity를 선택적으로 억제하는 역할을 하여 만성골수성백혈병 환자에게 사용되고 있는 imatinib (Kit tyrosine kinase inhibitor)이 GIST에 효과가 있음이 발표되고 있다.(27) KIT는 tyrosine kinase의 막내의 수용체 단백질(transmembrane receptor protein)으로서 정상적인 KIT의 활성화는 조혈 작용, 멜라닌 형성, 생식세포 발육, Cajal 간질세포 발육에 관여하며 KIT 유전

자의 돌연변이는 대부분의 GIST에서 발견된다.(28) Imatinib은 tyrosine kinase에 의한 세포간 신호 전달을 방해함으로써 GIST 세포의 발육을 방해하고 세포소멸(apoptosis)을 촉진시키는 작용을 한다. Imatinib을 사용함으로써 수술이 불가능하거나 전이가 있는 GIST환자에서 10개월 이상의 추적 관찰한 결과 80% 이상의 환자에서 임상적인 효과가 있음이 관찰되었음이 보고되었고(29) 일일 400 mg의 imatinib을 사용하여 5개월 후 종양의 병리학적 완전 관해가 있었던 경우도 보고되고 있다.(30) Imatinib의 부작용으로서 피부 발진, 부종, 설사, 오심, 구토 등이 있으나 비교적 경미하며 골수 억제제의 부작용은 흔하지 않다.(31)

Minsk 등(12)은 항문에 발생한 평활근육종에 대한 치료로서 iridium 192를 이용한 방사선 치료를 시행한 후 항문 보존 술식을 이용하여 항문 괄약근을 보존할 수 있었음을 보고하였으나 수술 후 보조 요법으로서 방사선 치료가 직장 GIST 환자에서 생존율을 증가시키거나 재발을 감소시킨다는 보고는 아직 없는 실정이다.

본 연구의 제한된 증례에서 재발 및 생존에 대한 충분한 추적 관찰이 미흡하지만 국소 재발의 경우는 복회음 절제술만을 시행하고 방사선 치료를 시행하지 않은 경우로서 수술 후 22개월에 재발한 경우와 종양에 대한 근치적 절제술과 방사선 치료를 시행하였지만 수술 후 54개월에 재발한 경우로서 진단시 종양의 크기가 12 cm이었던 경우이다. 재발에 대한 치료로서 국소 재발 부위의 근치적 절제와 항암치료를 시행하고 외래 추적 관찰 중이다.

결 론

직장 GIST 종양의 증상은 다른 종류의 직장 종양과 큰 차이가 없었으며 직장 수지 검사상 직장의 점막하 종양의 소견을 보인다면 직장에 발생한 GIST를 감별할 필요가 있다. 감별 진단을 위해서 c-kit에 대한 면역화학검사가 필요하며 진단 즉시 수술적 절제가 필요하다. 불완전 절제나 절제가 불가능할 경우, 종양의 악성도가 현저할 경우에 imatinib 등의 화학 요법과 수술 후 방사선 보조 요법이 고려되어지나 이들 요법에 대한 종양학적 결과에 대해선 보다 진행된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
- 2) Saul S. Gastrointestinal stromal tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1996;13:297-313.
- 3) Markku M, Maarit SR, Jerzy L. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathol* 1999;30:1213-20.
- 4) Boudewijn E, Harry H, Willemina M, Gerben H, Torn B, Justin P, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 2000;18:3211-20.
- 5) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- 6) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- 7) Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002;3:655-64.
- 8) Khalifa AA, Bong WL, Rao VK, Williams MJ. Leiomyosarcoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1986;29:427-32.
- 9) Nakayama T, Hirose H, Isobe K, Shiraishi K, Nishiami T, Mori S, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectal mesentery. *J Gastroenterol* 2003;38:186-9.
- 10) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Ann Chir Gynecol* 1998;87:278-81.
- 11) Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol* 1995;2:26-31.
- 12) Minsky BD, Cohen AM, Hajdu SI. Conservative management of anal leiomyosarcoma. *Cancer* 1991;68:1640-3.
- 13) Yoon SG, Kwak MK, Lim DH, Hong KC, Chang HJ, Woo ZH. Prognostic factors in gastrointestinal malignant stromal tumors. *J Korean Surg Soc* 1996;51:181-95.
- 14) Kim HC, Kim WS, Yook JH, Oh ST, Lee HK, Kim JC, et al. Gastrointestinal stromal tumor in stomach: A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:320-31.
- 15) Khalifa AA, Bong WL, Rao VK, Williams MJ. Leiomyosarcoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1986;29:427-32.
- 16) Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of smooth-muscle (stromal) tumors: Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-7.
- 17) Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103:41-7.
- 18) Yu CC, Fletcher CD, Newman PL, Goodlad JR, Burton JC, Levison DA. A comparison of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining, nucleolar organizer region (AgNOR) staging, and histological grading in gastrointestinal tumors. *J Pathol* 1992;166:147-52.
- 19) Ha DW, Park CH. Gastrointestinal Stromal Tumors; Clinicopathological Features and Prognostic Factors. *J Korean Surg Soc* 2001;61:295-9.
- 20) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.

- 21) Meijer S, Peretz T, Gaynor JJ, Tan C, Hajdu SI, Brennan MF. Primary colorectal sarcoma. A retrospective review and prognostic factor study of 50 consecutive patients. *Arch Surg* 1990;125:1163-8.
- 22) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
- 23) Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, Fletcher WS, Chapman R, Bonner JD, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: A Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:926-32.
- 24) Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228:355-65.
- 25) Japues DP, Coit DG, Casper ES, Brennan MF. Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995;221:392-7.
- 26) Meijer S, Peretz T, Gaynor JJ, Tan C, Hajdu SI, Brennan MF. Primary colorectal sarcoma. A retrospective review and prognostic factor study of 50 consecutive patients. *Arch Surg* 1990;125:1163-8.
- 27) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-56.
- 28) Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002;33:484-95.
- 29) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Dumez H, Donato di Paola E, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EOERTIC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 5):S83-7.
- 30) Högenauer C, Langner C, Lipp RW, Höfler G, Krejs GJ, Hinterleitner TA. Complete remission of a metastatic gastrointestinal stromal tumor with the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571): effect of low dosage in an advanced tumour with exon 11 mutation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:323-7.
- 31) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.